

Leucémie aiguë lymphoblastique dans les pays en voie de développement : prise en charge dès l'indication de greffe jusqu'au suivi post-greffe

Nabil Yafour¹, Faty Hamzy², Maria Elkababri³, Ibrahim Yakoub-Agha⁴, Mohamed Amine Bekadja¹

Disponible sur internet le :

1. Université d'Oran 1, Ahmed-Ben-Bella, établissement hospitalier et universitaire 1^{er} Novembre 1954, faculté de médecine, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, BP 4166 Ibn-Rochd, 31000 Oran, Algérie
2. Hôpital Cheikh-Zaïd universitaire international, service d'hématologie et greffe, cité Al-Irfane-Hay Ryad avenue Allal-al-Fassi, 10000 Rabat, Maroc
3. Hôpital d'enfants de Rabat, université Mohammed V de Rabat, service d'hématologie et oncologie pédiatrique, Rabat, Maroc
4. Université Lille, CHU de Lille, Infinite, Inserm U1286, 59000 Lille, France

Correspondance :

Nabil Yafour, Université d'Oran 1, Ahmed-Ben Bella, EHU 1^{er} Novembre 1954, faculté de médecine, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, BP 4166 Ibn-Rochd, 31000 Oran, Algérie.
nabil.yafour@outlook.fr

Mots clés

Leucémie aiguë
lymphoblastique
Greffe de cellules souches
hématopoïétiques
Pays en voie de
développement
Recommandations
SFGM-TC

■ Résumé

La prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) dans les pays aux ressources limitées est tributaire des moyens de stratification pronostique, thérapeutique et logistique disponibles. Dans le cadre des douzièmes ateliers d'harmonisation des pratiques de greffe de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), le groupe de travail s'est basé sur les données de la littérature afin d'élaborer des recommandations concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans cette indication. Les facteurs traditionnels de mauvais pronostics peuvent être utilisés pour porter l'indication d'allogreffe (allo-CSH) en première rémission. En l'absence de donneur géno-identique, un donneur haplo-identique est envisagé en second choix. Les conditionnements à base de chimiothérapie peuvent être utilisés si la TBI n'est pas disponible, car la probabilité de disposer d'un service de radiothérapie disposant de la capacité d'irradiation corporelle totale est faible. Pour les LAL avec chromosome Philadelphie positif (Phi+), une stratégie de maintenance systématique post-allo-CSH par les inhibiteurs de tyrosine kinase est recommandée. L'autogreffe de CSH est optionnelle pour les LAL Phi+ avec une maladie résiduelle minimale négative, non éligibles à l'allo-CSH. Les patients ayant une maladie réfractaire ou en rechute ont un pronostic médiocre, ce qui souligne l'importance d'acquiescer dans l'avenir de nouvelles thérapies telles que le blinatumumab, l'inotuzumab, et les cellules CAR-T.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia
Hematopoietic cell transplantation
Developing countries
Guidelines
SFGM-TC

Summary

Acute lymphoblastic leukemia in developing countries: Management from the transplant indication (allo/auto) until post-transplant follow-up. Guidelines from the SFGM-TC

Management of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients in countries with limited resources depends on the means of prognostic stratification, available treatment and logistics. During the 12th annual harmonization workshops of the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC), a designated working group reviewed the literature in order to elaborate unified guidelines for allogeneic hematopoietic cell transplantation (Allo-HCT) in this disease. Conventional poor prognostic factors can be used to determine the indication of allo-HCT in first remission. Patients lacking a HLA-matched related donor can be allografted with a haploidentical donor allo-HCT if available. Chemotherapy based conditioning regimen can be used if TBI is not available, because the probability to find a radiotherapy department with the capacity for total body irradiation is low. For patients with Philadelphia chromosome positive (Phi+) ALL, post-transplantation tyrosine kinase inhibitors as a systematic maintenance strategy is recommended. Autologous HCT is optional for Phi+ ALL patients with negative minimal residual disease, who not eligible for allo-HCT. Patients with refractory/relapsed disease have a poor prognosis which highlights the importance of acquiring in the future new therapies such as: blinatumumab, inotuzumab, and CAR-T cells.

Questions posées

- Quelle indication de la greffe (autogreffe/allogreffe) ?
- Quel donneur ?
- Quel type de greffon ?
- Quel conditionnement et prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ?
- Quel suivi post-greffe ?

Introduction

La thématique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) dans les pays émergents a été choisie à la suite des dernières recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) portant sur la mise en place des programmes de greffes (allogreffes et autogreffes) de CSH dans les pays en voie de développements [1].

En effet, la prise en charge des hémopathies malignes au niveau des pays aux ressources limitées est tributaire de moyens logistiques (structures, équipements de laboratoire) et des moyens thérapeutiques, qui coûtent de plus en plus cher et dont ils ne disposent pas toujours.

Dans le cadre des LAL, la problématique repose avant tout sur le diagnostic et la stratification pronostique qui vont conditionner le traitement, qui lui-même va dépendre de la disponibilité des drogues et surtout de la pratique et de la faisabilité de l'allogreffe (allo-CSH).

Sur le plan international et en particulier aux États-Unis, les LAL représentent 10 % des leucémies aiguës avec 600 nouveaux cas/an [2]. Les LAL B sont plus fréquentes (80 %) que les LAL T

(20 %). Les LAL B avec chromosome de Philadelphie positive (LAL Phi+) représentent environ 25 à 30 % des patients chez l'adulte et moins de 5-10 % chez l'enfant [3]. Récemment, un sous-groupe à risque élevé de LAL-B, appelé LAL Phi-like a été identifié chez les enfants (environ 10 % des cas), et chez les adolescents et les jeunes adultes (AJA) (environ 27 % des cas) [4].

Au niveau des pays émergents, et en particulier en Algérie où nous disposons de données, l'incidence des LAL de l'adulte est de 0,47/100 000 habitants avec environ 140 nouveaux cas/an. L'âge médian au diagnostic est de 31 ans avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans. Le sexe ratio est de 1,6 avec une nette prédominance masculine. Sur le plan de la répartition phénotypique, 75 % des patients présentent une LAL-B, dont 25 % une LAL Phi+, et 25 % des patients présentent une LAL-T [5]. Au niveau du Maghreb, les données semblent se rapprocher de celles de l'enquête épidémiologique multicentrique nationale algérienne couvrant les années 2010 à 2013 rapportées ci-dessus [6].

Du point de vue thérapeutique, la prise en charge des LAL de l'adulte est bien codifiée. Elle repose sur des recommandations internationales qui tiennent compte des données cliniques, mais surtout des données biologiques, cytogénétiques et moléculaires au diagnostic et après traitement [7]. Celles-ci permettent de poser en particulier les indications de l'allo-CSH en première rémission (RC1), ou bien en RC2 ou bien dans les formes réfractaires [8].

L'évaluation de la réponse au traitement des LAL est basée actuellement sur la quantification de la maladie résiduelle (MRD) en post-induction, en post-consolidation et en post-

greffe de CSH (15). Ce marqueur de MRD est aujourd'hui le principal facteur considéré pour porter l'indication d'allo-CSH dans les LAL [9]. Ainsi, une MRD haute sous traitement ou la réapparition d'une MRD positive au cours du traitement sont des indications formelles d'allo-CSH en RC1 (24,28,29).

D'autres situations sont en cours d'évaluation pour savoir si les patients doivent bénéficier ou non d'une allo-CSH : LAL T à pré-curseurs précoces, LAL Phi-like, LAL-B avec délétion *Ikaros Zinc finger protein 1 (IKZF1)*, LAL-T sans mutations *NOTCH1/FBXW7*, *N/K-RAS* ou avec anomalies génétiques du *Phosphatase and tensin homolog (PTEN)* (27,30).

Le traitement particulier des LAL Phi+ repose sur l'association de la chimiothérapie à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) [10], comme décrit dans le protocole GRAAPH du groupe GRAALL français [11]. Cet ITK est par la suite maintenu dans le cadre du traitement d'entretien pendant au moins deux ans.

Actuellement, le taux de guérison des LAL avec ou sans greffe chez les adultes jeunes est d'environ 50 % mais de moins de 15 % chez les patients âgés [11]. De nouvelles drogues sont apparues ces dernières années, comme les anticorps monoclonaux, qu'ils soient bispécifique (blinatumumab, un anti-CD3/CD19) [12], ou mono spécifique conjugué (inotuzumab, un anti-CD22 couplé à la calichéamycine) [13,14]. Ces derniers sont utilisés principalement comme « *bridge* ou pont vers la greffe » après avoir passé le cap d'un état réfractaire ou d'une rechute précoce ou en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie en première ligne [15]. Un autre type d'immunothérapie est apparu récemment également : les lymphocytes T génétiquement manipulés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (*Chimeric Antigen Receptor* ou *CAR-T cells*) qui sont utilisés aussi en rechute ou chez les réfractaires, là aussi souvent en *bridge* à la greffe [16].

Dans les pays émergents, la problématique de la prise en charge des LAL repose sur trois aspects particuliers :

- le premier aspect porte sur le plateau technique disponible et en particulier les moyens du diagnostic avec des outils comme la cytométrie en flux (CMF), la cytogénétique ou la biologie moléculaire. À titre d'exemple, la dernière enquête épidémiologique des LAL adultes en Algérie a montré que la CMF était réalisée chez 83 % des patients et la cytogénétique chez 20 % des cas seulement. La biologie moléculaire était pratiquée chez 9 % des patients, essentiellement pour rechercher le transcrit *BCR-ABL* dans les LAL-B. Ces mauvais chiffres sont aussi retrouvés dans les données disponibles au niveau des structures hospitalières publiques des autres pays du Maghreb. Ainsi ces insuffisances ne permettent pas une stratification et un suivi adéquats des LAL. Les choix thérapeutiques et en particulier l'indication d'allo-CSH ne peuvent être décidés de manière judicieuse et appropriée, raison pour laquelle il est difficile d'appliquer les recommandations universellement admises et validées comme celles de l'*European Bone Marrow Transplantation (EBMT)* [8], ou celles de

l'*American Society for Bone Marrow Transplantation (ASBMT)* [17] ;

- le deuxième aspect a trait au plateau médical disponible. Il faut rappeler en effet que le nombre des unités de greffe de CSH est très faible dans les pays émergents et que l'accès à la greffe de CSH des patients atteints de LAL est très restreint [18–21]. Ceci pose un véritable problème d'éthique et surtout un problème d'équité afin que tous les patients des pays émergents soient traités de la même façon et avec la même qualité de soins ;
- le troisième aspect est lié à l'accès difficile aux innovations thérapeutiques, en particulier aux anticorps monoclonaux et aux *CAR-T cells*. Les patients en mauvaise réponse, réfractaires ou en rechute ne peuvent souvent pas bénéficier d'un rattrapage efficace car ces nouvelles drogues ne sont pas disponibles, ce qui les contre-indique pour l'allo-CSH.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [22]. L'atelier s'est basé sur une revue de la bibliographie récente (2010–2021) (indexation PubMed), les recommandations de l'ASBMT, de l'EBMT, de l'*Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBT)*, de la SFGM-TC, et enfin sur les expériences personnelles des membres participants – centres SFGM-TC (deux pays : Maroc, Algérie).

Recommandations pour les LAL de l'adulte

Quelles indications ?

Indications de l'allo-CSH en RC1

L'allo-CSH est le traitement standard pour les patients atteints de LAL à haut risque en RC1, en particulier ceux nécessitant un traitement de rattrapage après échec de la chimiothérapie d'induction [23,24]. Pour ceux qui obtiennent une rémission complète après cette chimiothérapie, l'évaluation de la MRD par biologie moléculaire ou par CMF est aujourd'hui le meilleur outil pour identifier les patients qui doivent bénéficier de l'allo-CSH (MRD élevée) [9]. Après allo-CSH en RC1, la survie sans rechute à long terme est d'environ de 55 à 65 % [24] pour les moins de 60 ans, et d'environ 35 % pour les plus de 60 ans [25].

Dans les pays émergents, la MRD par biologie moléculaire est malheureusement non disponible la plupart du temps. On peut s'aider de l'évaluation de la MRD par CMF mais celle-ci n'est pas toujours disponible également, souvent difficile d'interprétation et non corrélée à la MRD en biologie moléculaire. Certains facteurs de risques liés au patient et/ou à la maladie [9,11,25], utilisés avant l'émergence de la MRD moléculaire [9], pourraient donc être considérés pour permettre de porter l'indication de l'allo-CSH en RC1 chez les patients dans les pays en voie de développement : l'âge > 35 ans, l'hyperleucocytose au diagnostic > 30 Giga/L pour les LAL-B et > 100 Giga/L pour les LAL-T, la présence d'anomalies en cytogénétique (LAL B Phi+,

présence de t(4;11), t(1.19), caryotype complexe, hypodiploïdie/near triploïdie), les LAL T à précurseurs précoces, les localisations extra-médullaires, et la non-obtention d'une RC dans les quatre semaines suivant l'induction [25-27]. Nous recommandons ce type d'approche pour porter l'indication d'allo-CSH en RC1 chez des patients LAL dans les pays émergents.

Indications de l'allo-CSH en RC2

L'allo-CSH est indiquée chez les patients atteints de LAL en RC2 si le patient n'a pas de contre-indications majeures [8]. Nous recommandons également l'allo-CSH dans cette situation, même si les résultats de la greffe sont traditionnellement inférieurs à ceux des patients allogreffés en RC1. L'obtention d'une MRD négative avant la greffe diminue l'incidence de la rechute [28,29] mais là aussi il paraît difficile de vérifier ce statut aujourd'hui dans les pays en voie de développement.

Indications de l'allo-CSH dans les LAL non en rémission

L'allo-CSH n'est pas recommandée dans cette situation. Récemment dans une étude rétrospective de l'EBMT, incluant 115 patients âgés entre 19-66 ans atteints de LAL en rechute (74 %) ou réfractaires primaires (26 %), allogreffés avec un conditionnement séquentiel à partir de donneurs géno-identiques (31 %), phéno-identiques (58 %) ou haplo-identiques (11 %), la survie sans leucémie et la survie globale à deux ans étaient de 14 % et 17 %, respectivement [30]. Malheureusement, ces patients font toujours face à des résultats extrêmement médiocres [15,31] et il ne paraît donc pas raisonnable de proposer une allo-CSH également dans les pays émergents dans cette situation.

Indications de l'auto-CSH

L'auto-CSH n'est pas un traitement standard de post-rémission des patients atteints de LAL (35). Elle reste néanmoins une option thérapeutique chez les patients atteints de LAL Phi+ en RC1, ou en RC2 avec une MRD négative, non éligibles à l'allo-CSH [27,32]. Nous recommandons comme possible la réalisation d'une auto-CSH dans ces situations particulières.

Quel donneur ?

Une méta-analyse de treize études incluant au total 2962 jeunes adultes atteints de LAL a conclu à une meilleure survie globale après allo-CSH avec un donneur géno-identique et un conditionnement myéloablatif (MAC) à base d'irradiation corporelle totale (ICT), ou *total body irradiation* (TBI) en anglais [33]. Cependant, la probabilité de trouver un donneur apparenté HLA compatible est faible aujourd'hui, d'environ 25-30 % [34], du fait de fratrie comportant moins d'individus que par le passé, même dans les pays émergents. Plusieurs études ont confirmé en effet que l'allo-CSH à partir de donneurs non apparentés HLA identiques offre des résultats comparables à ceux des greffes géno-identiques [35]. Mais ce type de greffes dépend des moyens financiers et logistiques disponibles dans chaque pays, en particulier la disponibilité ou non d'un registre de donneurs volontaires. La disponibilité d'une banque de sangs

placentaires reste également problématique dans les pays émergents [1].

Ces dernières années, l'utilisation de donneurs familiaux haplo-identiques, est devenue possible grâce à de nouveaux protocoles immunosuppresseurs pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (ou GVHD) avec des résultats superposables par rapport aux greffes standards [36-38]. Il s'agit de l'administration en post-transplantation du cyclophosphamide (PTCY), ou en pré-greffe de fortes doses de sérum anti-lymphocytaires. L'avantage du PTCY est aussi son très faible coût. Récemment, une étude rétrospective du registre de l'EBMT par Nagler et al. a analysé les résultats de 2304 patients atteints de LAL en RC1 ou RC2, allogreffés entre 2012 et 2018 à partir d'un donneur haplo-identique ($n = 413$) ou géno-identique ($n = 1891$). L'âge médian était de 37 ans (18-75) et 38 ans (18-76) ans, respectivement. La prophylaxie de la GVHD par PTCY en post-greffe était utilisée majoritairement dans les deux groupes (92,7 % des cas). Les résultats de l'allo-CSH haplo-identique n'étaient pas significativement différents en termes de survie sans maladie (55,4 % vs 58,8 %), survie globale (58,8 % vs 67,4 %), et survie sans rechute et sans GVHD (40,6 % vs 39 %) [36].

Ainsi, l'atelier recommande en premier choix un donneur géno-identique et en deuxième choix un donneur familial haplo-identique si la greffe est envisagée chez un(e) patient(e) LAL dans le pays émergent.

Quel conditionnement ?

Conditionnement myéloablatif (MAC)

Un conditionnement MAC représente la meilleure option chez les jeunes adultes (< 55/60 ans) [24,39,40], et la TBI à dose myéloablatif (en général douze Grays fractionnés) reste la base du conditionnement MAC pour les LAL [41,42].

L'existence ou l'accessibilité à un service de radiothérapie dans les pays émergents pose néanmoins un problème de taille, et le plus souvent la TBI ne sera pas possible. On recommande donc des conditionnements MAC à base uniquement de chimiothérapie pour les patients LAL compte tenu de la non-disponibilité de la TBI. Les régimes à base de chimiothérapie seule peuvent entraîner une survie similaire à celle de la TBI, tels que les conditionnements incluant du thiotépa ou du busulfan (Bu) associé au CY, ou les conditionnements Bu/melphalan (Bu/Mel), Bu/clofarabine, Bu/fludarabine (Bu/Flu) [42-44].

Conditionnement à intensité réduite (RIC)

La mortalité liée à la procédure de greffe après un conditionnement MAC est très élevée. Elle est estimée entre 33 % et 58 % chez les patients âgés ou ayant un indice de *performance status* diminué. Dans une étude rétrospective de l'EBMT qui a inclus 576 patients atteints de LAL, Mohty et al. n'ont pas trouvé de différence significative entre un conditionnement RIC ou MAC en termes de survie sans leucémie, concluant que le RIC est une potentielle option pour les patients non éligibles au MAC [45].

Plus récemment, dans une autre étude rétrospective de l'EBMT, Peric et al. ont comparé les résultats de 417 patients âgés de plus de 45 ans atteints de LAL ayant subi une allo-CSH à partir d'un donneur HLA identique en RC1 en utilisant différents types de RIC (Flu/Bu, Flu/Mel, Flu-TBI). Les résultats étaient similaires en termes de rechute à deux ans (36 %-41 %), de TRM (14 %-22 %), survie globale (50 %-60 %) et survie sans leucémie (42 % à 45 %) [46].

Conditionnement séquentiel

Ils sont à éviter du fait du risque de maladie veino-occlusive (MVO) et de la non-disponibilité du défibrotide pour traiter la MVO dans les pays émergents. Ils sont de plus réservés en général aux patients avec maladie active, ce qui est une mauvaise indication d'allo-CSH dans les LAL.

Au total, un MAC avec TBI est privilégié mais un RIC (avec plusieurs types de combinaisons de drogues possibles) peut être envisagé si le/la patient(e) a une contre-indication au MAC.

Quelle prophylaxie de la GVHD ?

En ce qui concerne la prophylaxie de la GVHD les centres doivent suivre les recommandations standards de la SFGM-TC et de l'EBMT [47,48].

Quel type de greffon ?

Dans une étude prospective randomisée de phase 3, Anasetti et al. n'ont pas trouvé de différences significatives de survie ou de rechute en comparant l'utilisation de greffons de CSP ou de moelle osseuse dans une cohorte de 551 patients atteints d'hémopathies malignes (LAL = 61). L'incidence de la GVHD chronique était significativement plus importante avec les CSP (53 % vs 41 %, $p = 0,01$) [49]. Plus récemment, une analyse du registre de l'EBMT, qui a comparé 837 patients atteints de leucémie aiguë ayant reçu un greffon médullaire (LAL = 135) à 9011 patients ayant reçu un greffon de CSP (LAL = 936), après un conditionnement RIC entre 2000 et 2012, a montré que les CSP étaient associés à un risque plus faible de rechute, une survie sans maladie plus longue, mais à un risque plus élevé de GVHD chronique [50].

L'atelier recommande donc l'utilisation soit de la moelle ou des CSP en fonction de la faisabilité au moment de la greffe.

Quel suivi post-greffe ?

L'évaluation de la MRD par CMF ou par biologie moléculaire combinée au chimérisme peut être utile pour prédire la rechute. La réduction de l'immunosuppression ou des injections de lymphocytes du donneur (DLI) peuvent être proposées en cas de MRD positive [51].

Actuellement, il n'y a pas de traitement d'entretien standardisé pour les LAL Phi-. Pour les LAL Phi+, l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase en post-allo-CSH est recommandée soit en traitement systématique d'entretien, soit en cas de persistance ou de réapparition d'un taux de transcrite bcr-abl (équivalent du chromosome Philadelphie+) significatif après greffe. Le choix de

la médication (imatinib 300-400 mg/j, dasatinib 50-100 mg/j, nilotinib 200 mg \times 2/j) est déterminé par la tolérance, le profil mutationnel éventuel et la notion d'un envahissement neuro-méningé pré-greffe [32,52].

Recommandations de l'atelier

Quelles indications de la greffe (auto/allo) ?

Indications de l'allo-CSH en RC1

Si MRD inévaluable, l'allo-CSH est proposée en présence d'un facteur traditionnel de mauvais pronostics : âge > 35 ans, taux de globules blancs au diagnostic > 30 Giga/L (LAL-B), > 100 Giga/L (LAL-T), t(4-11), t(1-19), caryotype complexe, hypodiploïdie, triploïdie, t(9-22), LAL à précurseur précoce des lymphocytes T, localisations extra-médullaires, et les patients nécessitant un traitement de rattrapage pour obtenir la RC1.

Si MRD évaluable, l'allo-CSH est proposée si : MRD $\geq 10^{-3}$ après induction, MRD positive après chimiothérapie de consolidation :

- timing de la greffe : après deux cures de consolidation ;
- indications de l'allo-CSH en RC2 : toujours recommandée si faisable ;
- indications de l'allo-CSH en situation maladie active : non recommandée ;
- indications de l'auto-CSH : optionnelle : LAL avec MRD négative, et absence de donneur HLA 10/10, ou non éligibles à l'allo-CSH.

Quel bilan pré-greffe ? Doit être réalisé 2 à 3 semaines avant la greffe :

- bilan standard ; (receveur/donneur)
- MRD pré-greffe par CMF, ou par biologie moléculaire (BCR-ABL, IG/TCR) si possible.

Quel donneur ? Le choix du donneur doit s'effectuer selon l'ordre mentionné ci-dessous :

- donneur Premier choix : Géno-identique ;
- donneur Deuxième choix : Haplo-identique :
 - absence de donneur géno-identique,
 - LALB Phi+ en RC1 : si MRD + après deux cures de consolidation,
 - LAL en RC2 : tous les patients éligibles à la greffe.

Quel greffon ? L'atelier recommande l'utilisation d'un :

- greffon : moelle ou CSP en fonction de la faisabilité au moment de la greffe de chaque centre.

Quel conditionnement et quelle prophylaxie de la GVHD ? Le choix s'effectue selon les modalités suivantes :

- greffe géno-identique :
 - TBI disponible :
 - MAC : patients fit (âge < 45 ans, et sans comorbidités) : TBI 12 gy/CY,

- RIC : *patients unfit* (âge ≥ 45 ans, et/ou avec comorbidités) : TBI 8 gy/flu ;
- o TBI non disponible : le plus probable :
 - MAC : *patients fit* (âge < 45 ans, et sans comorbidités) : Bu/CY ou CY/Bu (moins de MVO),
 - RIC : *patients unfit* (âge < 45 ans, et/ou avec comorbidités) : Mel/flu, Bu/CY ou Bu/flu, flu/Treosulfan ;
- o greffe haplo-identique : MAC (2 jours de thiotepa) ou RIC (1 jour de thiotepa) avec TBF (Thiotepa/Bu/Flu) + PTCY ;
- o auto-CSH : Bu/CY, Bu/Mel ;
- o prophylaxie de la GVHD : standard selon les recommandations SFGM-TC/EBMT [47,48].

Quel suivi post-greffe ? L'eteliler recommande un traitement d'entretien pour tous les patients atteints de LAL Phi+. En ce qui concerne les LAL Phi- et LAL-T, il n'y a pas de traitement d'entretien standardisé pour le moment.

- o LALB Phi+ : traitement d'entretien en post-greffe systématique avec un ITK de première ou deuxième génération pour une durée deux ans, selon les recommandations de la SFGM-TC [52] ;
- o en cas de rechute moléculaire/cytologique :
 - o chimiothérapie + injection des lymphocytes du donneur (DLI),
 - o immunothérapie si disponible (blinatumomab, inotuzumab) + DLI,
 - o seconde allo-CSH si rechute tardive (\geq un an), et nouvelle rémission,
 - o CAR T cells non disponibles actuellement.

Particularités pédiatriques

Incidence

Les LAL représentent le cancer pédiatrique le plus fréquent au monde : environ 30 % des cancers chez l'enfant sont des LAL. Aux États-Unis, les LAL constituent la principale cause de décès par cancer avant l'âge de 20 ans. Son incidence est de 30 cas par million de personnes âgées de moins de 20 ans [53,54]. En Europe, les LAL constituent un peu moins d'un tiers de tous les cancers diagnostiqués chez l'enfant de moins de 15 ans, tandis qu'elles représentent environ 10 % des cancers des AJA [3,55]. Faute de registre de cancer, les données sur les cancers pédiatriques en Afrique du nord sont approximatives. Au Maroc les leucémies aiguës représentent le cancer le plus fréquent chez l'enfant (29 %) [56-58]. En Algérie les LAL de l'enfant constituent 60,9 % des hémopathies malignes [59].

Résultats thérapeutiques

Grâce à une meilleure stratification thérapeutique des LAL, les taux de survie des enfants de 0 à 14 ans et des adolescents de 15 à 19 ans se sont améliorés au fil des années passant respectivement de 73 % et 55 % avant 1990 à 93 % et 74 % depuis 2010 sur une cohorte de 8104 patients atteints de LAL aux États-Unis [53]. Les résultats des protocoles thérapeutiques FRALLE et

EORTC sont comparables avec une survie sans évènement à cinq ans de 84 % et 82,6 % respectivement (ASH 2017). La survie reste insuffisante malgré l'intensification de la chimiothérapie pour les patients présentant une chimiorésistance en fin d'induction, une biologie défavorable et les rechutes médullaires précoces [55,60].

Indications de la greffe dans les LAL de l'enfant

Les LAL de l'enfant se distinguent des LAL de l'adulte par leur meilleur pronostic, et par conséquent des indications restreintes à la greffe de CSH. Avec les protocoles thérapeutiques actuels de première ligne, seuls 5 à 10 % des patients sont éligibles pour une allogreffe en première RC1. L'allo-CSH est indiquée chez plus de 50 % des patients en rechute [53,60].

La recherche des anomalies cytogénétiques et géniques au diagnostic et la réponse de la leucémie à l'induction restent les critères les plus forts pour poser l'indication d'une allo-CSH en RC1 [61-63]. En effet, la MRD est actuellement le facteur pronostique le plus puissant dans la LAL de l'enfant [64].

Au Maroc comme en Algérie, l'étude cytogénétique est faite au diagnostic mais reste limitée par la contrainte du coût. L'évaluation de la MRD et la biologie moléculaire ne sont pas de pratique courante dans les centres hospitaliers et sont sous-traitées dans des laboratoires à l'étranger.

Indications de l'allo-CSH dans les LAL de l'enfant en RC1 [60-64]

LAL de la lignée B :

- o présence d'une t(17;19)/TCF3-HLF ;
- o présence d'une hypodiploïdie < 44 chromosomes et MRD + ;
- o présence d'une t(4;11) ou d'un réarrangement MLL et MRD + ;
- o présence d'une t(9;22) ou d'un transcrite BCR-ABL et MRD + ;
- o chimiorésistance à la fin d'induction (> 5 % de blastes) ;
- o MRD $\geq 10^{-3}$ à la fin de la phase de consolidation.

LAL de la lignée T :

- o corticorésistance à jour 8 et MRD1 $\geq 10^{-2}$ après fin d'induction ;
- o MRD 2 $\geq 10^{-3}$ après la fin de la phase de consolidation ;
- o MRD 3 $\geq 10^{-4}$ après la fin de l'intensification.

Indications de l'allo-CSH dans les LAL de l'enfant en rechute

Elles dépendent de l'immunophénotype de la leucémie, du délai et du site de la rechute [65].

Types de greffon et le choix du conditionnement :

- o dans le cadre des onzièmes ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC pour le développement d'une activité de greffe dans les pays en voie de développement, il est recommandé chez l'enfant de préférer les greffons de moelle osseuse géno-identiques pour les unités de greffes émergentes. Par ailleurs, les greffes haplo-identiques plus difficiles à gérer sont pratiquées dans les centres de greffe expérimentés [21] ;
- o chez l'enfant, le conditionnement myéloablatif est considéré le *gold standard* ;

- les régimes avec TBI sont préférés aux régimes basés sur la chimiothérapie seule ;
- les conditionnements les plus utilisés en pédiatrie sont [66,67] :
 - TBI/etoposide (*gold standard*),
 - TBI/CY,
 - flu/Thiotépa/Bu ou Treosulfan.

Quel intérêt de l'auto-CSH dans LAL ?

Remerciement : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette onzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ACCORD, AMGEN, ASTELLAS, BIOTEST, BLUEBIRDBIO, INCYTE, JAZZ PHARMACEUTICALS, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, SANOFI GENZYME.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Questions résiduelles

Quel intérêt de l'allo-CSH haplo-identique en RC1 ?

Quel intérêt du traitement d'entretien dans les LAL Phi + avec MRD négative ?

Références

- [1] Yafour N, Bekadja MA, Chevallier P, Cabrera Q, Coman T, Elkababri M, et al. Establishment of Hematopoietic cell transplantation program in developing countries: guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). Bull Cancer 2021;108(12s):S10-9.
- [2] Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2020;70(1):7-30.
- [3] Sasaki K, Jabbour E. Acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. Am J Hematol 2021;96:650-8.
- [4] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371(11):1005-15.
- [5] Zouaoui Z, Benlazar M, Taleb M, Bentahar Z, Hamdi S, Benlabiod KM, et al. Étude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL). Travail coopératif du Groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 4 ans (jan 2010-déc 2013). Rev Alger Hematol 2016;12:5-9.
- [6] Zouaoui ZBM, Taleb M, Bentahar Z, Hamdi S, Benlabiod KM, et al. Étude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL). Travail coopératif du Groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 4 ans (jan 2010-déc 2013). Rev Alger Hematol 2016;12:5-9.
- [7] Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and innovations in the management of adult acute lymphoblastic leukemia. JAMA Oncol 2018;4(10):1413-20.
- [8] Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2019;54(10):1525-52.
- [9] Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125(16):2486-96 [quiz 586].
- [10] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103(12):4396-407.
- [11] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol 2009;27(6):911-8.
- [12] Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2017;376(9):836-47.
- [13] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer 2019;125(14):2474-87.
- [14] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016;375(8):740-53.
- [15] Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. J Hematol Oncol 2020;13(1):70.
- [16] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018;378(5):439-48.
- [17] Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2020;26(7):1247-56.
- [18] Harif M, Weisdorf D, Novitzky N, Szer J, Mahma L, Benakli M, et al. Special report: summary of the first meeting of African Blood and Marrow Transplantation (AfBMT) Group, Casablanca, Morocco, April 19-21, 2018 held under the auspices of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). Hematol Oncol Stem Cell Ther 2019;13(4):202-7.
- [19] Baldomero H, Aljurf M, Zaidi SZA, Hashmi SK, Ghavamzadeh A, Elhaddad A, et al. Narrowing the gap for hematopoietic stem cell transplantation in the East-Mediterranean/African region: comparison with global HSCT indications and trends. Bone Marrow Transplant 2019;54(3):402-17.
- [20] Bekadja MA, Brahimi M, Osmani S, Yafour N, Krim A, Serradj F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017;10(4):311-4.
- [21] Yafour N, Bekadja MA, Chevallier P, Cabrera Q, Coman T, Elkababri M, et al. Establishment of Hematopoietic cell transplantation program in developing countries: guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). Bull Cancer 2021;108(12s):S10-9.
- [22] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. Bull Cancer 2016;103(11s):S193-7.

N. Yafour, F. Hamzy, M. Elkababri, I. Yakoub-Agha, M.A. Bekadja

- [23] Dhawan R, Marks DI. Who should receive a transplant for acute lymphoblastic leukaemia? *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12(2):143–52.
- [24] Giebel S, Labopin M, Socié G, Beelen D, Browne P, Volin L, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102(1):139–49.
- [25] Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, Cuccuini W, Lefebvre C, Bidet A, et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130(16):1832–44.
- [26] Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Gro^up for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019;54(6):798–809.
- [27] Stelljes M, Marks DI. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, EBMT and the Author(s); 2019. p. 531–8.
- [28] Cassaday RD, Alan Potts Jr D, Stevenson PA, Bar M, Georges GE, Shustov AR, et al. Evaluation of allogeneic transplantation in first or later minimal residual disease – negative remission following adult-inspired therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2109–18.
- [29] Gökbuget N, Dombret H. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522–31.
- [30] Bazarbachi AH, Al Hamed R, Labopin M, Afanasyev B, Hamladji RM, Beelen D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with sequential conditioning in adult patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):595–602.
- [31] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020;395(10230):1146–62.
- [32] Defilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(11):2113–23.
- [33] Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(10):Cd008818.
- [34] Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the US registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–48.
- [35] Giebel S, Boumendil A, Labopin M, Seesaghur A, Baron F, Ciceri F, et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Hematol* 2019;98(10):2389–98.
- [36] Nagler A, Labopin M, Houhou M, Aljurf M, Mousavi A, Hamladji RM, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):53.
- [37] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation: anti-thymocyte globulin-based experience. *Semin Hematol* 2016;53(2):82–9.
- [38] Wieduwilt MJ, Metheny L, Zhang MJ, Wang HL, Estrada-Merly N, Marks DI, et al. Haploidentical vs. sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(1):339–57.
- [39] Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, Blazar BR, Brunstein CG, Burns LJ, et al. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3634–41.
- [40] Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113(6):1375–82.
- [41] Eroglu C, Pala C, Kaynar L, Yaray K, Aksozen MT, Bankir M, et al. Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013;54(11):2474–9.
- [42] Cahu X, Labopin M, Giebel S, Aljurf M, Kyrzczemien S, Socié G, et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):351–7.
- [43] Eder S, Canaani J. Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2017;92(10):997–1003.
- [44] Kebriaei P, Madden T, Wang X, Thall PF, Ledesma C, de Lima M, et al. Intravenous BU plus Mel: an effective, chemotherapy-only transplant conditioning regimen in patients with ALL. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(1):26–31.
- [45] Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439–43.
- [46] Peric Z, Labopin M, Peczynski C, Polge E, Cornelissen J, Carpenter B, et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia > 45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation – a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(8):1560–9.
- [47] Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. [Utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: report by the SFGM-TC]. *Pathol Biol* 2014;62(4):197–203.
- [48] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e157–67.
- [49] Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367(16):1487–96.
- [50] Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica* 2016;101(2):256–62.
- [51] De Vos J, Baudoux E, Bay JO, Calmels B, Cras A, El Cheikh J, et al. Donor lymphocyte

- infusions (DLI): guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Bull Cancer 2019;106(1s):S35-9.
- [52] Yafour N, Beckerich F, Bulabois CE, Chevallier P, Daguindau É, Dumesnil C, et al. Preventative and therapeutic relapse strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). Bull Cancer 2017;104(12s):S84-98.
- [53] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2015;373(16):1541-52.
- [54] Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 2010;28(15):2625-34.
- [55] Gatta G, Rossi S, Foschi R, Trama A, Marcos-Gragera R, Pastore G, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. Haematologica 2013;98(5):744-52.
- [56] Hessissen L, Madani A. Pediatric oncology in Morocco: achievements and challenges. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34(Suppl. 1):S21-2.
- [57] Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, Cherkaoui S, Harif M, Khattab M, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Moroccan children. Int J Pediatr 2009;2009:674801.
- [58] Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Lemerle J, Eden T, Forget C, et al. Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. Lancet Oncol 2008;9(8):721-9.
- [59] Bouiadjra C, Seddiki O, Diaf M. Hematologic malignancies in children: epidemiological aspects in the pediatric oncology department of Oran Anti-Cancerous center, Algeria (2009-2013). J Drug Deliv Ther 2020;10:168-74.
- [60] Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. J Clin Med 2021;10(17):3790.
- [61] Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood 2007;110(4):1112-5.
- [62] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S, Warnatz HJ, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. Nat Genet 2015;47(9):1020-9.
- [63] Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2012;366(15):1371-81.
- [64] Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010;115(16):3206-14.
- [65] Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. J Clin Oncol 2005;23(31):7942-50.
- [66] Willasch AM, Peters C. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. Bone marrow transplant 2020;55(8):1540-51.
- [67] Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III Study. J Clin Oncol 2021;39(4):295-307.